

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  C01B 15/055	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/48940</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01350</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (18.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  199 07 256.6      19. Februar 1999 (19.02.99)      DE  199 50 632.9      20. Oktober 1999 (20.10.99)      DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: STAHL, Kurt-Wilhelm  [DE/DE]; Goethestrasse 69, D-79100 Freiburg (DE).  WANNOWIUS, Klaus, Jürgen [DE/DE]; Im Gründchen 8a,  D-64372 Ober-Ramstadt (DE).</p> <p>(74) Anwälte: SCHMITT, Hans usw.; Dreikönigstrasse 13,  D-79102 Freiburg (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht  Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: PEROXOCHLORIC ACID, DERIVATIVES AND ANIONS, SALTS THEREOF, METHOD FOR PRODUCING THEM AND USE OF THE SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: PEROXOCHLORSÄURE, DERIVATE UND ANIONEN, SALZE DAVON, UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to peroxochloric acid, <math>\text{HOOCIO}_2</math>, with pentavalent chlorine, its derivatives and anions and salts thereof. The latter can be obtained and isolated after reacting chlorine dioxide with an aqueous or hydrous solution of hydrogen peroxide at a pH value of <math>\geq 6,5</math> and are suitable for use as oxidizing agents in the technical, medical and cosmetic sectors.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Beschrieben werden Peroxochlorsäure, <math>\text{HOOCIO}_2</math>, mit 5-wertigem Chlor, deren Derivate und Anionen und Salze davon. Sie sind erhältlich und isolierbar nach Umsetzung von Chlordioxid mit einer wässrigen oder wasserhaltigen Lösung von Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von <math>\geq 6,5</math>. Sie sind geeignet als Oxidationsmittel auf dem technischen, medizinischen und kosmetischen Sektor.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kingisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

**Peroxochlorsäure, Derivate und Anionen, Salze davon, und Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung**

5 **Zusammenfassung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft Chlorhydroperoxid, Peroxochlorsäure, deren Derivate, Anionen, Derivate davon, oder Salze davon. Sie betrifft auch die Herstellung dieser Verbindungen und deren Verwendung im pharmazeutischen und insbesondere im medizinischen Bereich als Arzneimittel und Desinfektionsmittel, wie in der Kosmetik und der medizinischen Pflege als gewebeverträgliches Desodorans, sowie in den Bereichen Nahrungs-  
10 mittelbehandlung und Technologie, insbesondere bei der Konservierung von Nahrungs- und Genußmitteln und als Bleichmittel sowie zur Trinkwasserdesinfektion, Entkeimung von Pflanzen und Früchten in der Landwirtschaft und als Oxidationsmittel in der technischen Chemie sowie zur Abgasreinigung.

15

**Hintergrund der Erfindung**

Oxidationsmittel finden vielfältigste Anwendungen in der technischen Chemie, in der Hygiene und Nahrungsmittelkonservierung, in der Kosmetik und auch in der Pharmazie.

20 Nach Polly Matzinger (Polly Matzinger: "Tolerance, Danger, and the Extended Family" in Annu. Rev. Immunol. 1994, 12) senden gewaltsam, d.h. durch massive Strahleneinwirkung, toxische Substanzen, parasitäre, bakterielle oder virale Infektionserreger, lytisch, nicht-apoptotisch, sterbende Zellen Gefahrensignale ("danger signals") aus, welche andauern müssen, damit die körpereigene Abwehrkraft, die neben dem  
25 eigentlichen Antigensignal einer unspezifischen Costimulation durch Antigen-präsentierende Zellen (z.B. Makrophagen) bedarf, klinisch optimal wirksam werden kann.

Bei einem gewaltsamen, nicht-apoptotischen Zelluntergang sind Freßzellen  
30 (sogenannte Mikro- und Makrophagen) für die Zelltrümmerbeseitigung verantwortlich. Bei dieser Zelltrümmerbeseitigung werden oxidativ wirksame Sauerstoffmetabolite freigesetzt. Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) ist der bekannteste Vertreter. In-vitro-Versuche zeigen, daß  $H_2O_2$  im mikromolaren Bereich über Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B zu einer Immunmodulation von Lymphozyten führen kann (R. Schreck et al., The  
35 EMBO Journal 10(8), 2247-58 (1991); M. Los et al., Eur. J. Immunol. 25, 159-65

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

2

- (1995)). Der Arbeitskreis von Avraham Novogrodsky war der erste, der in vitro gezeigt hat, daß bestimmte Oxidantien (Bowers W.E.: "Stimulation of Lymphocytes with periodate or Neuraminidase plus Galactose Oxidase - NAGO" p. 105 - 109, Review in Immunochemical Techniques Part K Methods in Enzymology Vol. 150, 1987) unter anderem auch das im Körper selber gebildete  $H_2O_2$ , co-mitogen die durch Antigenreiz hervorgerufene Lymphozytenvermehrung steigern, wenn sich gleichzeitig Makrophagen in der Lymphozytenkultur befinden (Stenzel K.H., Rubin A.L., Novogrodsky A.: "Mitogenic and Comitogenic Properties of Hemin." J.Immunol. 127, 6: 2469-2473 et ibid. cit. ref.). Werden die oxidativ wirksamen Sauerstoffmetabolite im Körper in nicht ausreichendem Maße gebildet, bleibt eine Immunabwehr unvollkommen bzw. sie bleibt sogar ganz aus, so daß eine Toleranz oder pathologische Anergie entsteht. Werden sie überschießend bzw. schwelend, übermäßig langanhaltend produziert, dann entstehen chronische Entzündungen und Gewebsvernarbungen.
- Es ist nach diesen Befunden von Avraham Novogrodsky im Zusammenhang mit der Hypothese von Polly Matzinger davon auszugehen, daß oxidativ wirksame Sauerstoffverbindungen besonders in solchen klinischen Situationen eine therapeutische Wirkung haben, in denen ihre körpereigene Bildung mangelhaft bleibt bzw. nachläßt, bevor die Körperschäden vollkommen wiederhergestellt und die Infektionserreger vollständig beseitigt wurden. Es ist besonders in den Fällen mit einem Behandlungserfolg zu rechnen, in denen die Erreger die Zellen zwar infizieren, sie aber nicht zerstören, so daß die "danger signals" ausbleiben. Beispielhaft seien hier Infektionen mit Lepra- und Tuberkelbazillen und solche mit Herpes- und AIDS (HIV) -Viren genannt.
- Über den erfolgreichen klinischen Einsatz von Kaliumbichromat zur Abheilung von jauchenden chronischen Wunden wurde bereits 1906 berichtet (Fenwick, J.: "The Treatment of Cancer by the Use of Potassium Bichromate", British Medical Journal, March 6th, 1909, 589 - 591).
- Zahlreiche weitere, in der Zwischenzeit erschienene Veröffentlichungen zeigen, daß in physiologischer Weise im Körper gebildetes Wasserstoffperoxid wie auch das in vivo noch kurzlebige Peroxonitrit, das aus dem ebenfalls physiologischen Nitroxid und Wasserstoffperoxid entstehen kann, ebenfalls Wundheileffekte zeigen, an welchen eine positive Immunmodulation essentiell beteiligt ist. Beispielsweise beschreibt die EP-A-0

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

3

390 829 eine Methode zur Steigerung der syngeninen intradermalen Zellvermehrung durch Wachstumsfaktoren beim Menschen mit Wasserstoffperoxidinjektionen. Eine solche comitogene Steigerung der Wachstumsfaktorwirkung von Interleukin-2 wurde 1987 auch für Periodat beschrieben (Wang J. et al., The American Journal of Medicine 5 1987, 83: 1016 - 1023).

Es hat sich gezeigt, daß (co)mitogene Oxidantien nicht tolerable Nebenwirkungen haben, wie z.B.: bei Bichromat: die inzwischen bekannt gewordene krebserzeugende Wirkung von Chromoxid. Bei Periodat: Iodüberempfindlichkeit und toxische Wirkung. 10 Deswegen muß der klinische Einsatz umständlich als "adoptive transfer" stattfinden, d.h. die Blutzellen werden entnommen, in vitro behandelt und dann in vivo zurückgegeben, wie in der zuvor zitierten Arbeit von J. Wang et al. 1987 beschrieben. Bei NAGO: die Fremdproteinsensibilisierung. Bei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: die Bildung toxischer Sauerstoffradikale. Auch stehen ihrer Verwendung als Arzneimittel technische Probleme 15 entgegen, z.B.: bei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: geringe Haltbarkeit in verdünnter wäßriger Lösung; die Katalaseempfindlichkeit mit massiver Sauerstoffgasfreisetzung. Bei oxidierten Ubichinon-Derivaten: Galenische Probleme und eingeschränkte Bioverfügbarkeit.

Es war daher bisher nicht möglich, die experimentell nachgewiesene immunpharmakologische Wirkung (co)mitogener Oxidantien auf die Geweberegeneration/Wundheilung, 20 auf die Infektabwehr bzw. auf die Steigerung der Immunantwort auf die klinische Praxis zu übertragen, in der neben einer örtlichen Anwendung auch eine systemische Anwendung meist in Form einer intravenösen Verabreichung wünschenswert ist.

25 In der Patentliteratur sind einige Chlor-Sauerstoff-Präparationen beschrieben, die insbesondere in solchen technischen Bereichen Verwendung finden, in denen sie als Oxidantien nicht nur in der Industrietechnik als Bleichmittel und Geruchsbeseitiger eingesetzt werden, sondern auch zur paramedizinischen Verwendung empfohlen werden, wie in der Kosmetik zur Haut und Haarpflege, zur Haushaltspflege, im sanitären Sektor zur 30 Hygiene und/oder als Desinfektionsmittel von Oberflächen (US 2,701,781; US 3,123,521) und/oder Wunden (US 4,084,747; EP-A-0 744 895), als Konservierungsmittel für Käse (US 3,147,124), zur Trink- und Badewasser-Aufbereitung (US 4,296,103; DE-A-44 05 800, DE-A-19 518 464; WO 96/33947; WO 97/06098). Die US-A-4,296,103, EP-A-0 136 309, US-A-4,507,285 und EP-A-0 255 145 beschreiben die

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

4

Arzneimittelanwendung von Chlor-Sauerstoff-Präparationen. Jedoch erfüllen die beschriebenen Chlor-Sauerstoff-Präparationen die Anforderungskriterien einer modernen Arzneimittelzulassung nicht, die besagen, daß die Pharmakodynamik der Präparation einer chemisch definierten Verbindung als sogenannter Wirksubstanz zugeordnet werden können muß, auf die das Arzneimittelprodukt zu standardisieren ist, nicht zuletzt, um so eine gleichbleibende Arzneimittelqualität zu gewährleisten.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Oxidationsmittel bereitzustellen, das die vorstehenden Nachteile nicht aufweist. Das Oxidationsmittel soll neben der üblichen Anwendbarkeit für Oxidationszwecke auf technischem und medizinischem Gebiet, sowie zur Desinfektion, auch die Möglichkeit zur Formulierung als Arzneimittel zur örtlichen, wie auch systemischen Anwendung, z.B. zur intravenösen Verabreichung bieten, beispielsweise als Arzneimittel für die Geweberegeneration, die Wundheilung und zur Infektabwehr bzw. zur Steigerung der Immunantwort. Es soll darüber hinaus den Anforderungen der modernen Arzneimittelzulassung genügen.

#### Angaben zu den Zeichnungen

Fig. 1 zeigt die Korrelation zwischen dem pKa-Wert von Säuren (ROH; x-Achse) und entsprechenden Peroxidsäuren (ROOH; Y-Achse).

(1) =  $\text{HOONO}_2/\text{HONO}_2$ -Paar; (2) =  $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OOH}/\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ -Paar; (3) =  $\text{HC}(\text{O})\text{OOH}/\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ -Paar; (4) =  $\text{HOONO}/\text{HONO}$ -Paar; (5) =  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OOH}/\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ -Paar; und (6)  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ -Paar. (7) zeigt den Wert für das  $\text{O}_2\text{ClOOH}$  (erfindungsgemäße Säure)/ $\text{O}_2\text{ClOH}$ -Paar.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise hat es sich gezeigt, daß diese Aufgabe gelöst werden kann durch die Bereitstellung von einem definierbaren Chlorhydroperoxid sowie von dessen Salzen und Anionen. Das erfindungsgemäß bereitgestellte Chlorhydroperoxid hat die Formel  $\text{HOOCIO}_2$ , in der Chlor 5-wertig ist, und verhält sich als Säure, die in wäßrigem Milieu das Anion  $^-\text{OOCIO}_2$  liefert. Es wird daher als Peroxochlorsäure und sein Anion als Peroxochlorat bezeichnet.

Die Vereinigung zweier Peroxochlorationen kann unter Abspaltung eines

WO 00/48940

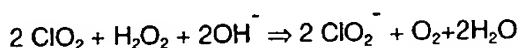
PCT/EP00/01350

5

Sauerstoffmoleküls zu Abkömmlingen (Derivaten) des Peroxochlorats führen mit einer Peroxogruppierung und zwei Chloratomen mit unterschiedlicher Wertigkeit. Diesen Ionen ist die Summenformel  $\text{Cl}_2\text{O}_6^{2-}$  zuzuschreiben.

5 Chlorhydroperoxide stellen eine Verbindungsklasse dar, die bisher noch nie, weder als solche noch in einer ihrer anionischen Formen in Substanz oder auch in Lösung hergestellt und isoliert werden konnte. In der Fachliteratur sind von den Chlorhydroperoxiden bisher nur theoretische Stabilitäten von Molekülen für die Gasphase berechnet bzw. vorhergesagt worden. Die Berechnungen führen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Auch in der Gasphase der Atmosphäre konnte bisher kein Hinweis auf die Existenz von langlebigen Hydroperoxiden des Chlors gefunden werden (Finkbeiner, M., Crowley, J.N., Horie, O., Müller, R., Moortgat, G.K., und Crutzen, P.J., J. Phys. Chem. 99, 16264-16275 (1995)).

15 In der Literatur wird berichtet, daß die Umsetzung von Chlordioxid mit Wasserstoffperoxid zu Chlorit und Sauerstoff führt (Bogdanchikov, G.A., Kozlov, Yu.N. and Berdnikov, V.M. *The Mechanism of the Elementary Act of  $\text{HO}_2$ -Anion Oxidation by a  $\text{ClO}_2$  Radical in Aqueous Solution*. Khim. Fiz. 1983 (5), 628-636). Ni, Yonghao and Wang, Xiaolan, (Mechanism and Kinetics of Chlorine Dioxide Reaction with Hydrogen Peroxide Under Acidic Conditions Canadian J. of Chemical Engineering 75, 31-36 (1996)) arbeiten bei 20 einem pH-Wert von 3,63 bis 6,10 und erzielen Chlorit nach folgender Reaktionsgleichung



25

Als instabiles Zwischenprodukt postulieren sie eine Verbindung mit 4-wertigem Chlor.

Überraschenderweise hat es sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung gezeigt, daß es möglich ist, stabile Peroxochlorsäure und stabile Salze bzw. Anionen davon herzustellen und zu isolieren. Es hat sich nämlich beispielsweise gezeigt, daß stabile Peroxochlorsäure bzw. deren Anionen und Salze erhalten werden durch Umsetzung von Chlordioxid mit Wasserstoffperoxid, wenn bei pH-Werten von gleich oder oberhalb des pKs-Wertes von Peroxochlorsäure ( $\text{HOOCIO}_2$ ) gearbeitet wird. Bevorzugt wird bei pH-Wer-

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

6

ten von 6,5 und darüber, besonders bevorzugt im pH-Bereich 10 - 12 gearbeitet.

Einen Gegenstand der Erfindung bildet daher Peroxochlorsäure oder deren Salze;  
sowie Peroxochlorsäure und deren Salze bzw. Anionen in wäßriger Lösung. Die  
5 Erfindung umfaßt weiter oligomere Derivate des Peroxochlorats mit gemischtvalenten  
Chloratomen und deren Salze bzw. Anionen in wäßriger Lösung sowie das  
Kohlendioxidaddukt, als Säure, als Anion in Lösung, oder als Salz davon. Die  
oligomeren Derivate und/ oder Kohlensäureaddukte werden im folgenden als "Derivate"  
bezeichnet, insbesondere  $\text{Cl}_2\text{O}_6^{2-}$ -Anionen, oder Salze davon, oder  $\text{O}_2\text{Cl-O-O-C(=O)O}^-$   
10 -Anionen, oder Salze davon.

Die Peroxochlorsäure weist einen pKa-Wert (synonym pKs-Wert) von  $6,5 \pm 0,2$  auf und  
unterscheidet sich so von den bekannten Chlor-Sauerstoff-Säuren, wie aus der  
nächstehenden Tabelle ersichtlich, in der auch weitere charakteristische Parameter der  
15 Säure bzw. von deren Anion im Vergleich mit solchen der bekannten Säuren  
angegeben sind.

Die Charakterisierung des Peroxochlorations gelingt neben dem pKa-Wert auch mittels  
einer charakteristischen Ramanbande bei  $1051 \text{ cm}^{-1}$  (Tabelle 1)

20 Tabelle 1:

Säure/Base-Paar	PKs-Wert der Säure	Bandenlage [ $\text{cm}^{-1}$ ] im Raman-Spektrum des Säureanions	UV-Spektrum des Säureanions
$\text{HOCl}/\text{OCl}^-$	7,6	$729 \pm 1$ (stark)	$\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ nm}$
$\text{HOClO}/\text{OClO}^-$	2,0	$799 \pm 1$ (stark)	$\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$
$\text{HOClO}_2/\text{OClO}_2^-$	0,0	$933 \pm 1$ (stark)	Flanke $\lambda < 215 \text{ nm}$
$\text{HOClO}_3/\text{OClO}_3^-$	-10	$937 \pm 1$ (stark)	Flanke $\lambda < 205 \text{ nm}$



WO 00/48940

PCT/EP00/01350

7

HOOCIO <sub>2</sub> / <sup>-</sup> OOClO <sub>2</sub>	6,5 ± 0,2	1051 ± 1 (stark), 983 ± 1 (schwach)	Flanke λ < 230 nm
Carbonat, CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>		1069 ± (stark)	

Insbesondere lässt sich die Verbindung auch von anderen Oxoverbindungen und von Carbonat unterscheiden (Tabelle 2):

5 **Tabelle 2:**

Verbindung	RAMAN-Linie (cm <sup>-1</sup> )
Wasserstoffperoxid	878 ± 1 (stark)
Peroxonitrit, ON-OO <sup>-</sup>	1050 ± 1 (stark)
Peroxosalpetersäure, O <sub>2</sub> N-OOH	945 (O-O-Streckschwingung)
Peroxo-chlorat, O <sub>2</sub> Cl-OO <sup>-</sup>	1051 ± 1 (stark), 983 ± 1 (schwach)
Oxone®, <sup>-</sup> O <sub>3</sub> S-OOH	1062 ± 1 (stark), 983 ± (schwach)

Insbesondere die Ähnlichkeit mit der Peroxonitrit-Bande bei 1050 cm<sup>-1</sup> weist auf die strukturelle Verwandtschaft hin.

- 10 Die Stabilität der Peroxo-chlorsäure in wäßriger Lösung kann durch die Halbwertszeit für ihren Zerfall bei Raumtemperatur angegeben werden. Sie liegt bei t<sub>1/2</sub> = 6 Minuten. In der Gasphase konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, daß die Chlorperoxobindung dem Charakter nach zwischen einer van-der-Waals-Bindung und einer kovalenten Bindung liegt.

15

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

8

Fig. 1 zeigt, dass der theoretische pKa-Wert ("Prognosewert") für  $\text{O}_2\text{ClOOH}$  bei

$$\text{PKa}(\text{ROOH}) = 6,11 \pm 0,14 * 0,33 \times 0,021 \times \text{pKa}(\text{ROH})$$

- 5 liegen sollte. Der gefundene pKa-Wert (7) von  $6,5 \pm 0,2$  liegt auf der Geraden und bestätigt somit die Struktur der erfindungsgemäßen Verbindung.

Das Peroxochloration an sich ergibt sich als stabile Verbindung. Da es jedoch in wäßri-  
ger Lösung im Gleichgewicht mit der Peroxochlorsäure steht, zerfällt es in Abhängigkeit  
10 vom pH-Wert. Die Halbwertszeit (in Tagen) für den Zerfall des Peroxochlorations läßt  
sich als Funktion der Protonenkonzentration mit der Gleichung berechnen:

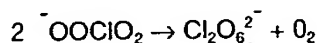
$$t_{1/2} = 0,00412 + 3,85 \times 10^{-9} / [\text{H}^+] \text{ Tage} \quad (\text{Gleichung 1})$$

- 15 Bei pH 11 liegt sie bei etwa 400 Tagen; bei pH 12 bei etwa 10 Jahren.

Zur Verbesserung der Haltbarkeit der Peroxochlorate in wäßrigem Milieu ist es daher  
bevorzugt, die pH-Werte zur Lagerung erhöht zu halten, z.B. bei pH-Wert 10, 11, 12  
oder mehr, insbesondere pH 10 bis 13.

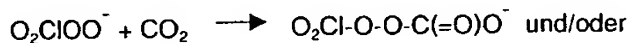
20

Aus Peroxochlorat kann sich über die Reaktion



- 25 das Desoxo-Dimere bilden, bei dem die Chloratome in unterschiedlichen Oxidationsstu-  
fen (+ 3 und + 5) vorliegen. Diese Dimere sind ebenfalls neu und die zugehörige Säure  
und insbesondere ihre Salze und Anionen, wie auch ihre Herstellung und Verwendung,  
Gegenstand der Erfindung.

- 30 Peroxochlorat kann über die Reaktion mit Kohlendioxid bzw. deren Anionen Carbonat  
oder Hydrogencarbonat in ein Kohlendioxidaddukt überführt werden:



WO 00/48940

PCT/EP00/01350

9



Diese Peroxoderivate mit Kohlensäure sind ebenfalls neu und sie, insbesondere ihre Salze und/oder Anionen, wie auch ihre Herstellung und Verwendung, sind Gegenstand  
5 der Erfindung (vgl. die Derivate von Peroxonitrit,  $\text{ONOO}^-$ , das unter ähnlichen Bedingungen  $\text{ONOOC(=O)O}^-$  bildet - Radi et al., Methods Enzymol. Vol 301, 353-67 (1999)).

Sofern in der vorliegenden Offenbarung von „Anionen“ die Rede ist, ist die Gegenwart erforderlicher Gegenionen (vor allem in Lösung) eingeschlossen. Es soll mit der Be-  
10 zeichnung „Anionen“ vor allem zum Ausdruck gebracht werden, daß in Lösung das Peroxochlorat-Anion die stabilere Form gegenüber der protonierten Säure ist.

Das Peroxochlorat und das Dimer, wie auch das Kohlensäureaddukt, können erfindungsgemäß als Gemisch vorliegen.

15

Die Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Herstellung der Peroxochlorsäure bzw. von deren Derivaten, Anionen und/oder Salzen davon. Dieses Verfahren besteht darin, Chlordioxid mit wäßrigen oder wasserhaltigem Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von 6,5 oder höher, bevorzugt pH 10 - 12 umzusetzen. Es ist bevorzugt, den pH-Wert  
20 auf einem konstanten Wert zu halten.

Die Umsetzung kann in wäßrigem Milieu oder in wasserhaltigem Milieu durchgeführt werden. Es können beispielsweise neben Wasser auch mit Wasser mischbare Lösungsmittel vorliegen, wie beispielsweise Alkohole, wie z.B. Alkanole, wie Methanol,  
25 Ethanol oder dergleichen, oder Mischungen davon.

Wahlweise kann auch von anderen Chloroxiden ausgegangen werden. So läßt sich beispielsweise Chlormonoxid vorzugsweise in seiner dimeren Form ( $\text{Cl}_2\text{O}_2$ ) ebenfalls mit einem Hydroperoxid (vorzugsweise Wasserstoffperoxid) zum gewünschten Produkt  
30 umsetzen. Die Umsetzung gelingt im gleichen pH-Gebiet wie beim Chlordioxid angegeben.

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

10

Die Reaktionstemperatur kann erhöht werden, beispielsweise bis zu etwa 50°C; bei rein wäßrigen Systemen liegt die niedrigste Temperatur bevorzugt bei etwa 0°C. Liegen zusätzliche organische Lösungsmittel und/oder hohe Konzentrationen der beteiligten Reagentien vor, so können auch niedrigere, d.h. unter dem Gefrierpunkt von Wasser liegende Temperaturen verwendet werden. Bevorzugt wird bei Raumtemperatur gearbeitet.

Das zur Umsetzung benötigte Chlordioxid steht dem Fachmann zur Verfügung und kann in üblicher Weise hergestellt werden. Beispielsweise kann es hergestellt werden durch Reaktion eines Chlorits mit einer Säure (beispielsweise Natriumchlorit mit Schwefelsäure) oder durch Reduktion von Chlorat, beispielsweise mit schwefeliger Säure.

Das so erhaltene Chlordioxid kann gegebenenfalls nach Entfernung von vorhandenen Spuren von Chlor in an sich bekannter Weise (Granstrom, Marvin L.; and Lee, G.Fred, J. Amer. Water Works Assoc. 50, 1453-1466 (1958)) befreit werden.

Sollte das zur  $\text{ClO}_2$ -Herstellung eingesetzte Chlorit mit Carbonat verunreinigt sein, so entsteht  $\text{ClO}_2$ , das mit  $\text{CO}_2$  verunreinigt ist, und/oder die oben beschriebenen Kohlendioxidaddukte. Zur Absorption des Kohlendioxids sollte der Chlordioxid- und Kohlendioxid-haltige Gasstrom durch eine mit Lauge beschickte Waschflasche geleitet werden. Besser ist es jedoch, die Verunreinigungen an Carbonat durch fraktionierte Kristallisation des eingesetzten Natriumchlorit zu befreien. Eine Verunreinigung des Peroxochlorates mit Carbonat läßt sich leicht im Ramanspektrum erkennen. Anstelle der scharfen Bande bei  $1051\text{ cm}^{-1}$  erhält man eine Doppelbande bei  $1069\text{ cm}^{-1}$  (breit) und die im Rahmen der Erfindung wichtige Bande bei  $1051\text{ cm}^{-1}$  (scharf).

Das Chlordioxid kann mit einem Inertgas, wie Stickstoff oder einem Edelgas, wie Argon, jedoch auch durch Luft oder Sauerstoff zur Reaktion mit dem Wasserstoffperoxid gefördert werden. Beispielsweise ist es möglich, das Chlordioxid in einem ersten Reaktionsgefäß herzustellen und mit den genannten Gasen oder einem Gemisch daraus in ein zweites Reaktionsgefäß einzuleiten, in dem sich Wasserstoffperoxid in wasserhaltiger oder wäßriger Lösung befindet.

Der pH-Wert des Reaktionsgemischs wird durch Zugabe einer Base gleich oder ober-

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

11

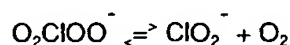
halb 6,5, gehalten. Bevorzugt ist es, den pH-Wert konstant zu halten. Dies kann entweder manuell oder auch automatisch durch ein pH-Stat-Gerät erfolgen.

Als Basen können übliche anorganische oder organische Basen, wie Alkalilaugen, beispielsweise Natronlauge oder Kalilauge oder Erdalkalihydroxide, Ammoniak oder organische Basen, wie Stickstoffbasen, dienen. Es können auch die Hydroxide von quaternären Ammoniumsalzen, insbesondere Alkyl-, wie Trialkylammoniumhydroxide, oder Zinkhydroxide eingesetzt werden.

Der Gehalt an Hydroperoxid in dem Reaktionsgemisch kann beispielsweise durch potentiometrische Titration mit einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure, bestimmt werden.

Die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhaltenen Lösungen können als solche oder auch in abgewandelter Form zum Einsatz gebracht werden. Beispielsweise kann überschüssiges Wasserstoffperoxid in üblicher Weise, z.B. mit einer Schwermetallverbindung, wie Braunstein, beseitigt werden.

Es ist auch zweckmäßig, die Reaktion in Gegenwart von zusätzlichem Chlorit, beispielsweise Alkalimetallchlorit, z.B. Natriumchlorit, durchzuführen. Durch den Zusatz wird das Gleichgewicht der Zersetzungsreaktion



nach links verschoben, d. h. das Peroxochlorat stabilisiert.

Zur Verbesserung der Haltbarkeit des Reaktionsprodukts ist beispielsweise eine Lagerung bei erhöhtem pH-Wert geeignet, beispielsweise bei pH-Wert 10 oder mehr. Die Einstellung dieses pH-Werts kann mit einer geeigneten Base, wie vorstehend zum Herstellungsverfahren beschrieben, vorgenommen werden.

Zur Erzielung einer Chlorit-freien Peroxochlorsäure, ihrer Salze oder der Lösungen davon ist es überraschenderweise gelungen, die freie Säure bei Erniedrigung des pH-

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

12

Wertes unter 6, z.B. auf pH-Wert 5 oder weniger aus dem erhaltenen Chlorationen  
enthaltenden Gemisch mit einem Inertgas, wie einem Edelgas, z.B. Argon oder  
Stickstoff, auszutreiben und aufzufangen. Sie kann beispielsweise in einer Base, wie  
einer Alkalimetallbase, Erdalkalimetall- oder Zinkbase oder Stickstoffbase, wie  
5 Ammoniak oder einem organischen Amin aufgefangen werden. Es ist aber auch  
möglich die freie gasförmig anfallende Säure in einer Kühlfalle (z.B. bei  $-100$  bis  $-190$   
 $^{\circ}\text{C}$ ) auszufrieren.

Beispielsweise ist es möglich, aus einer 2,7 Gew.-%-Lösung der Säure in der etwa 50-  
10 fachen Menge an Natriumchlorit die mit Argon ausgetriebene Säure zu 70 % mit 2M Na-  
tronlauge aufzufangen. Ein UV-Spektrum der Lösung zeigte durch das Fehlen des  
Peaks bei 260 nm, daß in der Lösung kein Natriumchlorit zugegen ist.

Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet daher ein Verfahren zur Herstellung  
15 und Isolierung von Peroxochlorsäure und deren Derivaten, sowie Salzen davon, bei  
dem Chlordioxid mit einer wäßrigen oder wasserhaltigen Lösung von  
Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von  $\geq 6,5$ , bevorzugt 10 - 12 umgesetzt wird,  
worauf der pH-Wert unter 6 erniedrigt und die freie Säure oder deren Derivat als Gas  
mittels eines Inertgases aus der Lösung ausgetrieben und aufgefangen wird. Zur  
20 Gewinnung Kohlendioxidfreier Produkte wird hierbei vorzugsweise unter Luftabschluss,  
beispielsweise unter Stickstoff, Sauerstoff oder Argon, gearbeitet.

Wird die Säure in einer wäßrigen Lösung einer Base aufgefangen, so erhält man die  
Chlorit-freien entsprechenden Salze in Lösung. Die Lösungen können in üblicher Weise  
25 eingeeengt werden, z.B. durch Eindampfen unter reduziertem Druck, wobei man die Sal-  
ze in kristalliner Form isolieren kann, oder durch Behandeln mit einem Gasstrom, wie  
Argon oder Stickstoff. Die Struktur kann durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt  
werden. Als Gegenionen kommen alle Metallkationen und organische Kationen, wie die-  
jenigen von Stickstoffbasen, insbesondere quaternäre Ammoniumsalze, in Frage. Wel-  
30 che Kationen besonders geeignet sind, ergibt sich aus dem jeweiligen Verwendungs-  
zweck. Für pharmazeutische Anwendungen sind insbesondere Erdalkali- oder Alkali-  
metalle, vorzugsweise  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ , oder  $\text{Zn}^{2+}$  bevorzugt, bei technischen Anwendungen  
können auch organische Kationen, wie Kationen von Stickstoffbasen, insbesondere  
Alkylammoniumkationen, wie Trialkylammoniumkationen, oder vor allem quaternäre  
35 Ammoniumkationen eingesetzt werden.

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

13

- Einen Hinweis auf das Vorliegen der Salze liefert auch die Wiederauffindbarkeit von Peroxochlorat-Anionen nach Wiederauflösung eines getrockneten Salzes durch Titration: Beispielsweise wird eine Lösung vom pH 10,5, die 0,1-molar an Natriumperoxochlorat ist (Gehalt durch Titration ermittelt), zur Trockene eingedampft und anschließend wieder in Wasser aufgenommen. Die Titration eines aliquoten Teils mit 0,1 M Salzsäure ergibt vorzugsweise eine Wiederfindung von 80% bis 100%, insbesondere 90 % bis 99,95%, beispielsweise 95 %.
- Es ist zweckmäßig und bevorzugt, die Säure sowie die Salze unter Ausschluß von Licht zu lagern und daraus wäßrige Lösungen mit hohen pH-Werten herzustellen, z.B. mit pH-Werten von 10, 11 oder 12 und darüber, insbesondere im Bereich von pH 10 bis pH 13, um lange Lagerfähigkeiten zu erzielen. Aus derartigen Lösungen kann je nach Bedarf die freie Säure, wie vorstehend beschrieben, wieder erhalten und gegebenenfalls in Lösungen mit gewünschtem pH-Wert bzw. in Salze überführt werden.

- Die erfindungsgemäße Peroxochlorsäure oder ihre Derivate, oder die Anionen, oder insbesondere die Salze davon, liegen vorzugsweise in im wesentlichen reiner Form vor, d.h. in Lösung bezogen auf die Gesamtmolarität der gelösten Peroxide insbesondere in mehr als 80 %, vorzugsweise mehr als 90 % Reinheit vor, vorzugsweise in mehr als 95 Mol-% Reinheit; im Fall der festen Salze in mehr als 80 Gewichtsprozent Reinheit, vorzugsweise in mehr als 90 Gewichts-% Reinheit, insbesondere in mehr als 95 Gewichts-% Reinheit.

- Die erfindungsgemäße Peroxochlorsäure, deren Derivate, bzw. Anionen und Salze davon können als solche und insbesondere in wäßriger oder wasserhaltiger Lösung als Oxidationsmittel für die verschiedensten medizinischen, kosmetischen, technischen und landwirtschaftlichen Zwecke Verwendung finden.

- Beispiele für mögliche Testsysteme finden sich in den eingangs genannten Publikationen und Patentschriften, die hier in dieser Hinsicht durch Bezugnahme aufgenommen werden.

Eine Anwendungsmöglichkeit besteht in der Verwendung als pharmazeutische

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

14

Präparate (Arzneimittel) bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln, die auf jegliche Weise, insbesondere topisch, aber auch parenteral verabreicht werden können. Die Arzneimittel können in üblicher Weise mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Trägern und Verdünnungsmitteln formuliert werden.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff Peroxochlorsäure, deren Anionen und/oder Derivate davon, oder Salze davon, umfassen und insbesondere zur Behandlung der eingangs genannten Erkrankungen verwendet werden können. Besonders bevorzugt sind Präparate zur enteralen, wie nasalen, bukkalen, rektalen oder insbesondere oralen (vorzugsweise unter Umgehung der Magensäure, z.B. mit magensaftresistenten Präparaten wie Kapseln oder Lacktabletten, sowie vor allem zur lokalen oder parenteralen, wie intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Verabreichung an Warmblüter, insbesondere Menschen. Die Präparate enthalten den Wirkstoff allein oder vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterialien. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Krankheit, sowie von Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellem Zustand, individuellen pharmakokinetischen Gegebenheiten sowie der Applikationsweise ab. Vorzugsweise liegt die Dosierung für die enterale oder insbesondere parenterale Applikation (beispielsweise durch Infusion oder Injektion) (vorzugsweise am Menschen) im Bereich von 0,01 bis 100  $\mu\text{Mol/kg}$ , insbesondere zwischen 0,1 bis 100  $\mu\text{Mol}$ , also beispielsweise bei einem Menschen mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 1 mg bis 1 g/Tag, insbesondere bei 8,5 mg bis 850 mg/Tag, in einer Dosis oder aufgeteilt auf mehrere Dosen. Für die lokale Applikation liegen bevorzugte Dosisbereiche zwischen 0,1 und 10, insbesondere 0,5 und 5 ml/100  $\text{cm}^2$  einer 0,1 bis 10 millimolaren Lösung (entsprechend mehr oder weniger für grössere oder kleinere Flächen - applizierbar direkt oder unter Verwendung von getränkter Gaze).

So betrifft die Erfindung auch eine Methode zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, oder zwei oder mehrere dieser Wirkungen, insbesondere zur Behandlung



WO 00/48940

PCT/EP00/01350

15

einer Wunderkrankung, bei einem Warmblüter, umfassend die Verabreichung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder von Salzen davon, in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z.B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf.

5 Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration,  
10 eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung, angezeigt bzw. erfolgreich ist, oder zwei oder mehrere dieser Wirkungen, insbesondere einer Wunderkrankung, vorzugsweise eines Warmblüters, der an einer derartigen Erkrankung leidet, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, in einer prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch  
15 gegen die genannte Erkrankung wirksamen Menge und ein oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien.

Die Erfindung betrifft auch die Methode zur Verwendung bzw. ein Verfahren zur Verwendung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen  
20 davon, zur (kosmetischen) Pflege der Haut, beispielsweise bei Vorliegen einer Neigung zur Entwicklung von Pickeln oder Vorliegen von Pickeln.

Dosiseinheitsformen, sind z.B. Dragées, Tabletten, Ampullen, Vials, Suppositorien oder Kapseln. Weitere Applikationsformen insbesondere für Lösungen von Peroxochlorsäure,  
25 ihren Anionen und/oder Derivaten, oder Salzen davon, sind z.B. Salben, Crèmes, Pasten, Gele, Schäume, Mundwässer, Tropfen, Sprays, und dergleichen. Die Dosiseinheitsformen, z.B. Ampullen, Tabletten oder Kapseln, enthalten vorzugsweise von etwa 0,05 g bis etwa 1,0 g, insbesondere von 8,5 mg bis 850 mg, eines Salzes von Peroxochlorsäure und/oder deren Derivaten mit üblichen Trägermaterialien.

30 Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt.

35 In einer bevorzugten Ausführungsform kann eine 0,05 bis 1 M Lösung eines Peroxo-

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

16

chloratsalzes und/oder eines Salzes von dessen Derivaten in bidestilliertem Wasser bei einem pH gleich oder > 10, vorzugsweise 10 bis 13, insbesondere 12,5, gelöst werden. Diese Lösung wird unmittelbar vor der Verabreichung mit Kochsalz, Natrium- oder Kaliumbicarbonat und bidestilliertem Wasser zur Isotonie auf Konzentrationen von ca. 1  
5 - 5 mM verdünnt und dem physiologischen pH angenähert. Diese Lösung ist für die parenterale, bevorzugt intravenöse Anwendung geeignet.

Für eine bevorzugte Formulierung eines Arzneimittels zur topischen Anwendung werden vorzugsweise Peroxochlorat und/oder dessen Derivate als Salze in bidestilliertem Wasser mit Konzentrationen im unteren millimolaren bzw. oberen mikromolaren Bereich, vorzugsweise im Konzentrationsbereich von 0,5 - 5 mM mit pH gleich oder > 10, insbesondere 10 bis 13, bevorzugt z.B. 11,5, gelöst und mit Glycerin, Kochsalz oder einem anderen geeigneten verträglichen, möglichst physiologischen Mittel auf Isotonie eingestellt. Weitere Zusätze sind möglich. Insbesondere sind bei Abfüllung des Arzneimittels  
15 in Plastikbehälter solche Zusatzstoffe geeignet, die Übergangsmetallspuren neutralisieren können, da Übergangsmetalle in der Wandung während Lagerung gelöst werden und eine Zersetzung des Wirkstoffes katalysieren können. Beispiele für solche Zusatzstoffe sind Oligo- oder Polyalkohole, wie Ethylenglykol, Desferrioxamin oder EDTA (z.B. als Dinatriumedeat). Die so erhaltene Lösung kann direkt auch auf Wunden verabreicht  
20 werden.

Das Anion der Peroxochlorsäure ist stabil, die Säure selber zerfällt relativ schnell. Eine Arzneiwirkstoffstabilisierung kann deswegen über den pH erreicht werden. Die Wirkstofflösung kann zur Verbesserung der Verträglichkeit unmittelbar vor Gebrauch durch  
25 eine Pufferverdünnung auf einen annähernd physiologischen Wert abgesenkt werden. Aus Gleichung 1 ergibt sich im Blut bei pH 7,4 eine chemische Halbwertszeit von ca. 2,4 Stunden. Dies reicht für die Entfaltung der pharmakologischen Wirkung im ganzen Körper aus, denn diese Wirkung beruht nicht auf der Rezeptor-Liganden-Interaktion eines konventionellen Pharmakons, sondern sie ist, wie bereits dargelegt, mit einer schnell  
30 und irreversibel ablaufenden Oxidationsreaktion verknüpft. Deren pharmakologische Wirkung hält an, solange die Zelle und/oder ihre chemisch veränderten Strukturen erhalten bleiben, ist also nicht nach Abdiffundieren einer Wirksubstanz von einem Rezeptor beendet.

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

17

Beispiele für Indikationsgebiete, bei denen eine Verstärkung der Geweberegeneration prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch zur Behandlung einer Erkrankung erfolgreich ist, sind die Geweberegeneration nach physikalischen Schäden (wie z.B. stumpfe und scharfe Traumen, kurzwelliges Licht, radioaktive Strahlung) und nach chemischer Schädigung (z.B. durch Gewebegifte, wie Löst, Chemotherapeutika). Ein weiteres Anwendungsgebiet in diesem Bereich ist die Verbesserung der Wundheilung insbesondere von hartnäckigen, sogenannten "spontanen" Wunden, die aufgrund eines Grundleidens (beispielsweise Diabetes mellitus, Gefäßleiden, Immunsuppression oder altersbedingt) nicht heilen wollen. Zu derartigen Wunden gehören insbesondere Dekubitus und chronische Beinulcera. Unter Wundbehandlung ist hier insbesondere die Behandlung von Wunden auf der Haut, den Schleimhäuten und in Geweben, wie z.B. Leber, Herzmuskel oder Knochenmark, zu verstehen.

Ein weiteres Indikationsgebiet bezieht sich auf die prophylaktische oder insbesondere therapeutische Behandlung von Krankheiten, bei denen eine Immunmodulation erfolgreich ist, besonders die Verbesserung der Immunabwehr, insbesondere nach schweren bakteriellen (bedingt sowohl durch aerobe als auch besonders durch anaerobe Keime) und parasitären und viralen Infekten. Besonders gilt das für solche Infekte, die eine Anergie hervorrufen, wie sie beispielsweise für mykobakterielle Infekte (Lepra und TBC) bekannt ist. Auch eine Immunabwehrschwäche, wie sie beispielsweise bei Herpes- und HIV-Virus-Erkrankungen auftreten kann, ist ein potentiell Indikationsgebiet für eine Peroxochloratbehandlung. Das durch eine pathologische Toleranz gelähmte Abwehrsystem wird durch die Therapie mit der von den Immunzellen als künstliches Gefahrensignal wahrgenommenen Peroxochlorsäure wieder in die Lage versetzt, physiologisch zu reagieren. Eine solche immununmodulierende Intervention ist keinesfalls gleichzusetzen mit einer Immunstimulation, die sich bei AIDS bisher nicht als ein erfolgversprechender Therapieansatz erwiesen hat. Auch im Frühstadium nach mutagenen, gentoxischen Traumen, wie sie beispielsweise durch eine Gammabestrahlung oder durch eine Vergiftung mit sogenannten chemischen Radiomimetika ausgelöst werden können, und/oder Zelltraumata, die zu einer malignen Zellentartung mit späterem bösartigen Tumorwachstum führen können, kann eine co-stimulierende Immunmodulation durch Peroxochlorat zur Anwendung kommen.

Ein weiteres Gebiet bezieht sich auf Krankheiten, bei deren Therapie oder insbesondere

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

18

Prophylaxe eine Verbesserung der Impfreaktion angezeigt bzw. erfolgreich ist. Hier wirkt die erfindungsgemässe Peroxochlorsäure, deren Derivate, ihre Anionen oder Salze davon insbesondere als Adjuvans. Die Verbesserung einer schwachen Impfreaktion, wie sie insbesondere auch nach Verabreichung einer sogenannten Peptidovakzine bekannt ist, oder auch die oxidative Mitigierung einer Lebendvakzine gehören somit ebenfalls zu den Anwendungsgebieten.

Schließlich ist ein Indikationsgebiet die Strahlensensibilisierung, beispielsweise bei der Tumorbehandlung, nach oder vor der Bestrahlung oder simultan oder zeitlich überlappend.

Als Peroxoverbindung mit einer therapeutischen Breite von 2 log (i.p. LD<sub>50</sub> bei Ratten > 0,1 Millimol pro kg KG) eignet sich Peroxochlorat insbesondere bei intratumoraler Anwendung zur Strahlensensibilisierung, insbesondere in relativ kurzen Zeiträumen vor oder nach der Bestrahlung, bevorzugt 1 - 24 Stunden vor oder nach der Bestrahlung. Eine gewebeverträgliche biozide Desinfektion ist im Bereich 10<sup>-5</sup> - 10<sup>-4</sup> M (bevorzugter Konzentrationsbereich am Wirkort) möglich.

Peroxochlorsäure, die ein Analogon zum körpereigenen Wasserstoffperoxid darstellt, liegt beim pH-Wert des Blutes von 7,27 - 7,53 (Mittelwert 7,4) infolge des pK<sub>s</sub>-Wertes von 6,5 ± 0,2 überwiegend, d.h. zu 89 Mol-%, als stabiles Anion und zu 11 Mol-% als Peroxosäure vor, während bei Wasserstoffperoxid (pK<sub>s</sub> = 11,9) unter physiologischen Bedingungen der ungeladene metastabile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Anteil 99,997 Mol-% und das Hydroperoxidanion

(-OOH) lediglich 0,003 Mol-% beträgt. Insbesondere die ungeladene Säure kann daher in die Zellen eindringen, und da sie (anders als H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) gegen Katalase resistent ist, dort auch höhere Konzentrationen und damit mehr Wirksamkeit (z.B. bei der Regulation der Transkription oder Translation) erreichen als Wasserstoffperoxid.

Pharmakodynamisch sind aber in beiden Fällen im Körper unter anderem auch Produkte wirksam, die in vivo dadurch entstehen, daß nicht-ionisierte Peroxosäuren das Übergangsmetall Eisen in den Hämatoporphyrinen oxidieren. Oxidiertes Eisen (Fe<sup>>III</sup>) stellt als Fe(V)=O bzw. Fe(IV)=Oπ\* Porphyrine die terminale Wirkform dar. Als milde Oxi-

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

19

dantien können die Fe(V)=Porphyrine in einem zweiten Schritt zu einer oxidativen Spaltung von Zuckerketten, insbesondere membranständiger Glykoproteine führen, die Regulatorfunktionen für Zellinteraktionen wahrnehmen (Rutishauser U., Acheson A., Hall A.K., Dennis M.M., Sunshine J.: "The Neural Adhesion Molecule as a Regulator of Cell-Cell Interactions" Science 240 : 53-57, 1988). Solche Glykoproteine mit Regulatorfunktion spielen nach dem neuesten immunologischen Kenntnisstand auch bei der Interaktion antigenpräsentierender Zellen (APC) mit T-Lymphozyten eine entscheidende co-stimulierende Rolle (Austyn J.M. and Wood K.J. : 4,2 Membrane Molecules in T-cell responses in Principles of Cellular and Molecular Immunology, Oxford University Press, 1993).

Damit ist ein Hydroperoxid pharmakologisch dann wirksam, wenn es auf Grund seiner Stabilität als Transportform (prodrug) angesehen werden kann. Für Peroxochlorat trifft das einerseits zu, weil es chemisch stabiler als das nicht-ionisierte  $H_2O_2$  ist, andererseits wird es im Gegensatz zu dem letzteren nicht von dem Enzym Katalase angegriffen, die Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoffgas abbaut. Aus diesem Grunde kann Wasserstoffperoxid im Gegensatz zum Peroxochlorat nicht intravenös verabreicht werden. Als substituiertes Hydroperoxid ( $ROOH$ ;  $R = ClO_2$ ) hat Peroxochlorat einen weiteren biochemischen Vorteil gegenüber dem im Körper von Phagozyten gebildeten  $H_2O_2$ . Substituierte Hydroperoxide ( $ROOH$ ;  $R = H$ ), wie z.B. Benzoylperoxid, Peressigsäure, Percarbonsäure, Methyl- und Ethylperoxid) bilden die terminale pharmakologische Wirkform der Fe(V)=O bzw. Fe(IV)=O  $\pi^*$  Porphyrine wesentlich schneller als  $H_2O_2$ . Ihre Geschwindigkeitskonstanten für eine solche Oxidationsreaktion von Hämoproteinen bei physiologischem pH sind groß ( $>> 10^6 M^{-1} s^{-1}$ ).  $H_2O_2$  bildet die terminale pharmakologische Wirkform der Fe(V)=O bzw. Fe(IV)=O  $\pi^*$  Porphyrine nicht nur langsamer, es zerstört sie unter Freisetzung von molekularem Sauerstoff ( $O_2$ ) auch wieder schneller reduktiv. Substituierte Hydroperoxide (Jones P., Mantle D., Davies D.M., Kelly H.C.: "Hydroperoxidase Activities of Ferrihemes. Heme Analogues of Peroxidase Enzyme Intermediates" Biochemistry 16, 18 : 3974 - 3978, 1977) sind schlechte Reduktoren der terminalen pharmakologischen Wirkform der Fe(V)=O bzw. Fe(IV)=O  $\pi^*$  Porphyrine (Frew J.E. and Jones P.: "Structure and Functional Properties of Peroxidases and Catalases" et ibid cit ref. in Advances in Inorganic and Bioorganic Mechanisms Vol. 3, edited by A.G. Sykes, Academic Press, 1984).

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

20

Pharmako-dynamisch wirkende (co)mitogene Oxidantien sind als solche als Arzneimittel insbesondere überall da einsetzbar, wo der Zustand des Immunsystems sich limitierend auf die Geweberegeneration auswirkt, gleich an welcher Stelle des Körpers sie zur Heilung und Genesung des Organismus stattfinden muß und gleich durch welche Faktoren eine Immunabwehrschwäche hervorgerufen wurde, ob durch bakterielle, virale oder parasitäre Infekte, ob durch eine intensive radioaktive Strahlenbelastung, ob durch andere physikalische Faktoren, ob durch eine massive zytotoxische Therapie, ob durch eine Stoffwechselerkrankung, wie z.B. Diabetes mellitus, oder Kombinationen hiervon. Die Peroxochlorsäureanionen sind als (co)mitogene Oxidantien selbstverständlich auch wirksame Adjuvantien zur Infektionsbekämpfung und zur Behebung einer Infektabwehrschwäche, wiederum unabhängig davon, wie diese Schwäche ausgelöst wurde, ob infektiös, physikalisch, chemotherapeutisch und/oder hormonell.

Das Peroxochlorsäureanion kann darüber hinaus in tierischen und pflanzlichen Geweben, die endoge Fe-porphyrine enthalten, als Desinfektionsmittel, besonders auch bei Anaerobier-Infektionen eingesetzt werden, sowie auch zur schonenden Desinfektion von zellulären und molekularen Blutbestandteilen.

Das Peroxochlorsäureanion kann beispielsweise auch als Desodorans in der Kosmetik (z.B. Achselhöhle, Füße) und in der medizinischen Pflege (beispielsweise Geschwüre), sowie aber auch in der Abwasserentsorgung verwendet werden, wenn es auf ein hohes Maß an Gewebe/Bioverträglichkeit ankommt.

In der Nahrungs- und Genußmittelindustrie kann das Peroxochlorsäureanion als hochwertiges, exzellentes Konservierungsmittel eingesetzt werden. Es hat sich gezeigt, daß Peroxochlorsäureanionen, in Spuren zu hochwertigen Rotweinen zugesetzt, diese sofort nach dem Entkorken ihr volles Bukett bei voller Erhaltung des Gaumen- und Zungengeschmacks entfalten lassen.

In der Technik, beispielsweise der chemischen Technik, kann das Peroxochlorsäureanion beispielsweise zur gezielten Oxidation von Doppelbindungen eingesetzt werden; beispielsweise zur Herstellung von Oxiranen oder entsprechenden Diolen. Beispielsweise ist es möglich, Propylen zu Oxiranen, wie Propylenoxid oder zu den entsprechenden Diolen zu oxidieren. Ein weiterer industrieller Anwendungszweck liegt

in der Beseitigung von Geruchsbelästigungen, wie sie beispielsweise durch Kompostieranlagen, Räumereien, Kraftwerke usw. hervorgerufen werden. Ein wichtiger Anwendungszweck ist die bereits erwähnte Entkeimung von beispielsweise Nahrungsmitteln wie Trinkwasser sowie der Einsatz auf dem Agrarbereich. Da es möglich ist, CC-Bindungen zu spalten, können die Peroxochlorsäure auch mit dem Ziel eingesetzt werden, Ballaststoffe aus Trink- oder Badewasser zu reduzieren bzw. diese Wässer zu entgiften.

Bei der vorstehend erwähnten Beseitigung der Geruchsbelästigung von beispielsweise Kraftwerken ist der erfindungsgemäße Einsatz auch von besonderer Bedeutung, da neben Nichtmetalloxiden wie Schwefeldioxid und Stickoxiden in der Abluft auch Schwermetalle enthalten sind. Diese werden zwar in der Regel von Filteranlagen zurückgehalten, dennoch stellt das Schwermetall Quecksilber ein Problem dar, da es garantiert sein muß, daß es vollständig in seiner zweiwertigen Form vorliegt. Dies kann durch den Einsatz der erfindungsgemäßen Peroxochlorsäure erzielt werden. Da es sich bei den erfindungsgemäßen Peroxochlorsäuren um definierte Verbindungen handelt, ergeben sich auch keine Schwierigkeiten bei der Arzneimittel-Zulassung.

#### Beispiel 1

Herstellung einer Metallperoxochloratlösung, die 50 bis 80 Gew.-% Metallchlorit enthalten kann und beispielsweise für technische Zwecke, wie z.B. Körperhygiene, zur Einleitung in Böden und Abwasser zur chemischen Dekontamination verwendet werden kann.

In einem ersten Reaktionsgefäß wird Chlordioxid durch Reaktion von Natriumchlorit und Schwefelsäure hergestellt. Das gasförmige Chlordioxid wird mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben und in ein zweites Reaktionsgefäß eingeleitet, in dem sich ein halber Liter einer molaren Lösung von Wasserstoffperoxid in Wasser befindet. Bei einem ersten Versuch wird dieser Lösung kein Natriumchlorit, bei einem zweiten Versuch werden 0,1 M Natriumchlorit zugesetzt. Während des Einleitens des Gases wird der pH-Wert der Reaktionslösung mittels einer Einstab-Glaselektrode überwacht. Der pH-Wert wird durch automatische Zugabe mit einem pH-Stat-Gerät beim Neutralpunkt gehalten. Als Base wird Natronlauge verwendet. Der Fortschritt des Umsatzes an Chlordioxid wird über die zugegebene Menge der Natronlauge überwacht. Nach einem Verbrauch von 4

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

22

mmol Natronlauge enthalten die Lösungen beider Versuche 1 mmol des Anions des wirksamen Peroxochlorsäureanhydrids (Ausbeute 13 % d.Th.). Der Gehalt an Chlorhydroperoxid wird durch potentiometrische Titration mit Salzsäure bestimmt.

- 5 Zur Verbesserung der Haltbarkeit des Reaktionsprodukts wird der pH-Wert mit Natronlauge auf über 10 eingestellt.

### Beispiel 2

- Herstellung einer Metallperoxochloratfestsubstanz in einem Gemisch mit ca. 50 % Metallchlorit (für technische Zwecke, insbesondere zur Herstellung von Tabletten zur Aufbereitung keimfreien Trinkwassers)
- 10

- Die Na-peroxochlorathaltige Lösung (hergestellt nach Beispiel 1) wird bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft. Bei ca. +4°C scheiden sich die Kristalle von reinem Na-Chlorit ab. Diese werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird zwei bis drei weiteren Kristallisationsschritten unterzogen, bis das ausfallende Na-Chlorit merklich Na-Peroxochlorathaltig ist. Der Gehalt von Peroxychlorat wird jeweils durch Titration mit 0,1N HCl bestimmt.
- 15

- 20 Auf diese Weise kann eine etwa 1,5 molare Na-Peroxochloratlösung hergestellt werden, die zur Trockne eingedampft wird. Der dabei erhaltene farblose Feststoff enthält bis zu 60 % Natriumperoxochlorat, Natriumchlorit und in geringem Ausmaß Natriumchlorid sind als Verunreinigungen enthalten. Im Raman-Spektrum der so konzentrierten Lösung zeigen sich zwei Banden: Die Bande bei 799 cm<sup>-1</sup> ist charakteristisch für Chloritionen, die Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> ist Peroxochlorat zuzuordnen. Von Schritt zu Schritt der beschriebenen Anreicherung nimmt die Bande bei 1051 cm<sup>-1</sup> an Intensität zu, die Bande bei 799 cm<sup>-1</sup> ab. Das zum Natriumperoxochlorat isomere Natriumperchlorat zeigt im Raman-Spektrum eine Bande bei 938 cm<sup>-1</sup>, für Natriumchlorat liegt die Bande bei 933 cm<sup>-1</sup>.
- 25

30

### Beispiel 3

Herstellung einer Peroxochloratlösung ohne Chloritverunreinigung (für pharmazeutische Zwecke)



WO 00/48940

PCT/EP00/01350

23

Die Peroxochlorat-haltige Lösung wird mit einer Säure (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder ähnlichem) auf einen pH-Wert um 5 eingestellt. Mit einem kräftigen Gasstrom (z.B. Argon) wird sofort die undissoziierte Säure ausgetrieben und in einer Waschflasche aufgefangen, die mit einer basischen Lösung beschickt ist (vorzugsweise eine 0,1M NaOH). Schon nach wenigen Minuten ist die Peroxochlorsäure aus der Ausgangslösung vollständig ausgetrieben und zu ca. 70 % unzersetzt als stabiles Anion aufgefangen. Diese Auffanglösung enthält nur noch stabiles Metallperoxochlorat sowie nach der Rücktitration auf den physiologischen pH mit Säure (z.B. HCl oder CO<sub>2</sub>) wenig Salz (z.B. NaCl oder NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) neben Spuren von NaOH.

10

#### Beispiel 4

Herstellung einer Peroxochloratlösung ohne Chloritverunreinigungen

15 Eine möglichst konzentrierte Lösung eines Metall-, Ammonium- oder Alkylammoniumperoxochlorats, die Verunreinigungen an Chloritionen haben kann, wird zu einer Pufferlösung vorzugsweise vom pH zwischen 3,5 und 5,5 (beispielsweise Citronensäure- oder Phosphorsäure-Puffer) zugetropft. Der pH-Wert wird mit einer Glaselektrode überwacht. Er darf nicht höher als 6 sein. Mit einem kräftigen Gasstrom (beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff, Argon oder auch CO<sub>2</sub>-freie Luft) wird die Peroxochlorsäure ausgetrieben und in eine Batterie von drei hintereinandergeschalteten Waschflaschen geleitet, die mit einer Base beschickt sind. Es können beliebige Basen verwendet werden. Beispielsweise eignen sich Natronlauge oder Kalilauge, aber auch Ammoniaklösung und Lösungen von Erdalkali- oder Zinkhydroxiden sowie

20 Stickstoffbasen-enthaltende Lösungen. Ebenso können Lösemittelgemische, wasserhaltige sowie wasserfreie organische Lösemittel verwendet werden. Es ist zu kontrollieren, daß der pH-Wert in den Waschflaschen möglichst nicht unter einen Wert von pH 10 abfällt.

#### Beispiel 5

Herstellung von reinem kristallinen Metall-, Ammonium- oder Alkylammoniumperoxochlorat

Die im Beispiel 3 oder 4 hergestellte chloritfreie Lösung an Metall-, Ammonium- oder

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

24

Alkylammoniumperoxochlorat wird bis zur beginnenden Kristallisation durch Begasen mit Argon eingeengt. Im Falle von Natrium als Metallion scheiden sich farblose stäbchenförmige Kristalle an Natriumperoxochlorat ab. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

5

Werden 5 mg des Natriumsalzes in 0,5 ml Wasser gelöst, so lässt sich im Ramanspektrum die charakteristische Bande bei  $1051\text{ cm}^{-1}$  als scharfer Peak erkennen. Die Titration mit 0,1 M Salzsäure ergibt einen Verbrauch von 0,4 ml.

#### 10 Beispiel 6

Zu einer Lösung von 100 g Natriumchlorit in 200 ml Wasser gibt man unter Rühren vorsichtig tropfenweise Salzsäure (96%-ig) zu. Mit einem kräftigen Gasstrom ( $\text{N}_2$  oder  $\text{O}_2$ ) wird das entstehende Chlordioxid ausgetrieben. Der  $\text{ClO}_2$ -haltige Gasstrom wird über drei hintereinandergeschaltete Waschflaschen, die mit je 30 ml einer 2 M  $\text{NaClO}_2$ -Lösung vom pH 11 beschickt sind, in eine Lösung von 15 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid in 35 ml Wasser, die zuvor durch Zugabe von 4M Natronlauge auf pH 12 gebracht ist, eingeleitet. Während der Gaseinleitung wird der pH-Wert mit einer Glaselektrode kontrolliert. Durch Zugabe von 4M NaOH wird der pH-Wert bei 12 gehalten. Das vorgelegte  $\text{H}_2\text{O}_2$  ist verbraucht, wenn die Gaseinleitung zu einer Gelbfärbung führt. Mit einem Tropfen  $\text{H}_2\text{O}_2$  wird die Lösung anschließend wieder entfärbt. Die peroxochlorathaltige Lösung wird unter Rühren zu einer Lösung von 500 g Zitronensäure in 3 Liter Wasser getropft, die zuvor mit 2 M Natronlauge auf pH 4,5 eingestellt ist. Während der Zugabe wird die Peroxochlorsäure mit einem kräftigen Gasstrom ( $\text{N}_2$  oder  $\text{O}_2$ ) ausgetrieben und in drei hintereinandergeschaltete Waschflaschen, die mit je 50 ml 0,1 M NaOH beschickt sind, aufgefangen. Wenn der pH-Wert in den Waschflaschen auf 10 gesunken ist, werden die Inhalte der Waschflaschen vereinigt und zur Trockene eingeengt. Ausbeute: 1,5 g trockenes Natriumperoxochlorat.

#### 30 Beispiel 7

##### Anwendungsbeispiel

Bei 10 Patientfallbeispielen mit chronischen, infizierten und seit über 4 Monate bis zu einem Jahr therapieresistenten Wunden (2 diabetische Fußwunden, 4 Ulcera venosa, 1 Ulcus nach Laserung einer Fingerwarze, 1 Fingerwunde bei Scleroderma [links behan-

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

25

delt heilend, rechts trocken verbunden nicht heilend], 2 Wunden bei leukozytenklastischer Vaskulitis) kann eine Abheilung unter einer äußerlichen Wundfeuchtbehandlung mit 0,01 bis 0,001 %igem Peroxochlorat in physiologischer Kochsalzlösung erzielt werden. In diesen Fällen dauert bei dieser Anwendung von Natriumperoxochlorat "under  
5 compassionate use" der vollständige Wundverschluß nicht länger als zwei Monate.

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

26

## PATENTANSPRUCHE

- 5 1. Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon.
2. Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, nach Anspruch 1 in wasserhaltiger oder wäßriger Lösung.
- 10 3. Salze von Peroxochlorsäure oder deren Derivaten gemäss Anspruch 1.
4. Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Zink-, Ammoniak- und Aminsalze von Peroxochlorsäure oder deren Derivaten.
- 15 5. Verfahren zur Herstellung und Isolierung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Chlordioxid mit einer wäßrigen oder wasserhaltigen Lösung von Wasserstoffperoxid bei einem pH-Wert von  $\geq 6,5$  umsetzt, den pH-Wert durch Zusatz einer Säure erniedrigt und die gasförmige freie Peroxochlor-  
20 säure oder deren Derivate mit einem Inertgas austreibt und auffängt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure oder deren Derivate in einer Kühlfalle auffängt.
- 25 7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die freie Säure oder deren Derivate in eine wäßrige alkalische Lösung einleitet.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base eine Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Zink- oder Stickstoffbase oder ein Hydroxid eines  
30 quaternären Ammoniumsalzes verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Salze durch Einengen oder fraktioniertes Kristallisieren isoliert.
10. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

27

erhaltenen Lösungen durch Erhöhen des pH-Wertes stabilisiert.

11. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate oder Anionen, oder Salze davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

5

12. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es zur parenteralen oder topischen Verabreichung formuliert ist.

10

13. Verwendung der Peroxochlorsäure, von deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Oxidationsmittel, Desinfektionsmittel, Konservierungsmittel und/oder Bleichmittel.

15

14. Verwendung der Peroxochlorsäure, von deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung – insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen - von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere zur Wundbehandlung.

20

15. Verwendung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder Salzen davon, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung – insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen - von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere zur Wundbehandlung.

25

30

16. Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

28

17. Methode zur Behandlung von Krankheitszuständen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung – insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen - von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion und/oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere von einer Wunderkrankung, bei einem Warmblüter, umfassend die Verabreichung von Peroxochlorsäure, deren Derivaten und/oder Anionen, oder von Salzen davon, gemäss Anspruch 1 in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z.B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung zur prophylaktischen und insbesondere therapeutischen Behandlung von Erkrankungen, vorzugsweise zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung – insbesondere bei einem Warmblüter, insbesondere einem Menschen - von Krankheiten, bei deren Bekämpfung eine Verstärkung der Geweberegeneration, eine Immunmodulation, eine Verbesserung der Impfreaktion oder eine Strahlensensibilisierung angezeigt bzw. erfolgreich ist, insbesondere einer Wunderkrankung, eines Warmblüters, der an einer derartigen Erkrankung leidet, enthaltend Peroxochlorsäure, deren Derivate und/oder Anionen, oder Salze davon, gemäss Anspruch 1 in einer prophylaktisch oder insbesondere therapeutisch gegen die genannte Erkrankung wirksamen Menge und ein oder mehrere pharmazeutisch verwendbare Trägermaterialien.

WO 00/48940

PCT/EP00/01350

1/1

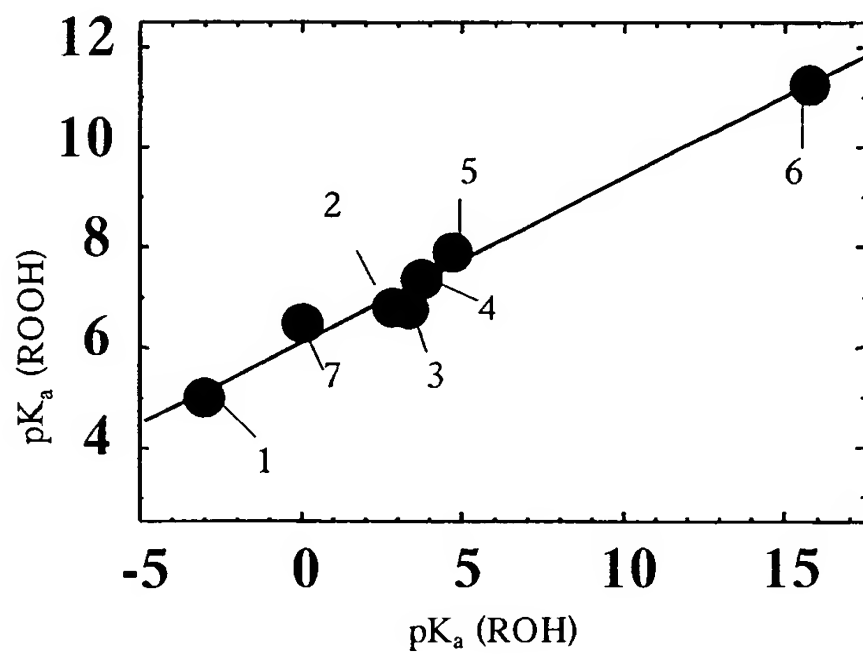


Fig. 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C01B15/055

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C01B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YONGHAO NI: "Mechanism and Kinetics of Chlorine Dioxide Reaction with Hydrogen Peroxide Under Acidic Condition" THE CANADIAN JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING, vol. 75, February 1996 (1996-02), pages 31-36, XP000864568 ---	1,5
A	WO 84 03274 A (BERGER PETER) 30 August 1984 (1984-08-30) example 1 ---	1
A	EP 0 093 875 A (KUEHNE FRIEDRICH WILHELM) 16 November 1983 (1983-11-16) example 1 ---	1
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 2000

Date of mailing of the international search report

05/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Clement, J-P



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/01350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 15 67 465 B (DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHIEDENANSTALT VORMALS ROESSLER) 31 January 1974 (1974-01-31) claim 1 -----	5
A	DE 15 67 816 B (SOCIETED'ELECTRO-CHIMIE ,D'ELECTRO-METALLURGIE ET DES ACIERIES ELECTRI) 4 May 1972 (1972-05-04) column 1, line 52 -column 2, line 44 -----	5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01350

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8403274 A	30-08-1984	DE 3403631 A	30-08-1984
		AT 26965 T	15-05-1987
		AU 566830 B	29-10-1987
		AU 2572784 A	10-09-1984
		BR 8405351 A	12-02-1985
		EP 0136309 A	10-04-1985
		IL 72711 A	16-09-1987
		JP 6102522 B	14-12-1994
		JP 60500572 T	25-04-1985
		US 4574084 A	04-03-1986
EP 0093875 A	16-11-1983	DE 3213389 A	20-10-1983
		AT 21046 T	15-08-1986
		AT 30575 T	15-11-1987
		DE 3364858 D	04-09-1986
		DE 3374300 D	10-12-1987
		EP 0091650 A	19-10-1983
		JP 1928605 C	12-05-1995
		JP 6041362 B	01-06-1994
		JP 58185404 A	29-10-1983
		JP 58186419 A	31-10-1983
		US 4507285 A	26-03-1985
DE 1567465 B	31-01-1974	NONE	
DE 1567816 B	04-05-1972	US 3450493 A	17-06-1969

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01350

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C01B15/055		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C01B		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YONGHAO NI: "Mechanism and Kinetics of Chlorine Dioxide Reaction with Hydrogen Peroxide Under Acidic Condition" THE CANADIAN JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING, Bd. 75, Februar 1996 (1996-02), Seiten 31-36, XP000864568 ---	1,5
A	WO 84 03274 A (BERGER PETER) 30. August 1984 (1984-08-30) Beispiel 1 ---	1
A	EP 0 093 875 A (KUEHNE FRIEDRICH WILHELM) 16. November 1983 (1983-11-16) Beispiel 1 ---	1
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
25. Mai 2000		05/06/2000
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter  Clement, J-P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr. Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 00/01350

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 15 67 465 B (DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHIEDENANSTALT VORMALS ROESSLER) 31. Januar 1974 (1974-01-31) Anspruch 1 ---	5
A	DE 15 67 816 B (SOCIETED'ELECTRO-CHIMIE ,D'ELECTRO-METALLURGIE ET DES ACIERIES ELECTRI) 4. Mai 1972 (1972-05-04) Spalte 1, Zeile 52 -Spalte 2, Zeile 44 -----	5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/01350

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8403274 A	30-08-1984	DE 3403631 A	30-08-1984
		AT 26965 T	15-05-1987
		AU 566830 B	29-10-1987
		AU 2572784 A	10-09-1984
		BR 8405351 A	12-02-1985
		EP 0136309 A	10-04-1985
		IL 72711 A	16-09-1987
		JP 6102522 B	14-12-1994
		JP 60500572 T	25-04-1985
		US 4574084 A	04-03-1986
EP 0093875 A	16-11-1983	DE 3213389 A	20-10-1983
		AT 21046 T	15-08-1986
		AT 30575 T	15-11-1987
		DE 3364858 D	04-09-1986
		DE 3374300 D	10-12-1987
		EP 0091650 A	19-10-1983
		JP 1928605 C	12-05-1995
		JP 6041362 B	01-06-1994
		JP 58185404 A	29-10-1983
		JP 58186419 A	31-10-1983
		US 4507285 A	26-03-1985
DE 1567465 B	31-01-1974	KEINE	
DE 1567816 B	04-05-1972	US 3450493 A	17-06-1969